

Gyermekekori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai és mikrobiológiai jellemzői

Doktori tézisek

Dr. Ivády Balázs

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó Dóra, DSc, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Görbe Éva, PhD, egyetemi docens
Dr. Rókus László, PhD, c. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Buzás Edit, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kohlhéb Ottó, PhD, egyetemi docens
Dr. Ludwig Endre, PhD, egyetemi tanár

1. Bevezetés

A mikroorganizmusok által okozott betegségek az emberiség történetének kezdete óta kiemelkedő szerepet játszanak a népesség halandóságában. A fertőzésekkel szemben vívott harc a múlt század katartikus áttörései – a védőoltások és az antibiotikumok megszületése és elterjedése – ellenére is a 21. századi orvostudomány középpontjában áll. A szociális, higiénés viszonyok javulása, az egészségügyi ellátás robbanásszerű fejlődése ugyan visszaszorította a Föld lakosságát tizedelő fertőzéseket, de ezzel párhuzamosan újabb problémák jelentek meg (pl. az antibiotikum-rezisztencia), és újabb, fertőzéseknek még inkább kitett (pl. intenzív osztályon ápolt és/vagy immunszupprimált) betegeket kell kezelünk, ezért a baktériumok, vírusok, gombák és paraziták elleni küzdelmet ma sem feledhetjük.

Vizsgálatunk aktualitását az adja, hogy a széles klinikai spektrumot felölölő véráramfertőzések ma is a népesség halálózásának jelentős részéért felelősek, és leggyakrabban éppen azon súlyos állapotú betegeinket érintik, akiket a modern orvostudomány vívmányaival meg tudnánk megmenteni akkor, ha az infekcióikat is uralni tudnánk. A dolgozatban bemutatott vizsgálat egy speciális populációban, a gyermekekben előforduló Gram-negatív véráramfertőzések klinikai és mikrobiológiai jellemzőit elemzi. Felmérésünkben a demográfiai és klinikai háttér elemzése mellett elsősorban a korunkban egyre inkább égetővé váló antibiotikum-rezisztencia viszonyok összefüggéseire fókuszáltunk, és ezt alapvető szempontnak tartottunk vizsgálatunk részleteinek megtervezésekor.

2. Célkitűzések

2.1. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések mikrobiológiai és epidemiológiai jellemzőinek meghatározása

- A területen szerzett és egészségügyi kezeléssel kapcsolatosan kialakult véráramfertőzéseket okozó gyermekkori Gram-negatív baktériumok meghatározása
- Területen szerzett és egészségügyi kezeléssel kapcsolatosan kialakult gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések összehasonlítása

- A gyermekkori véráramfertőzést okozó Gram-negatív baktériumok antibiotikum-rezisztencia viszonyainak elemzése
- A gyermekkori multirezisztens Gram-negatív fertőzések kialakulásával összefüggésbe hozható tényezők meghatározása
- A gyermekkori multirezisztens Gram-negatív baktériumok által okozott véráramfertőzéseknek fokozottan kitett betegcsoportok azonosítása

2.2. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai jellemzése

- A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai súlyosságának, megjelenési formáinak meghatározása
- A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések során kialakuló szervelégtelenségek meghatározása

2.3. A gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések kimenetelével összefüggő tényezők azonosítása

- Epidemiológiai tényezők (pl. kor, alapbetegségek, társbetegségek, ápolást végző osztály) hatása a kimenetelre
- Mikrobiológiai jellemzők (kórokozó, multirezisztencia) összefüggései a kimenetellel
- Az alkalmazott antibiotikum-kezelés befolyásoló hatása a Gram-negatív véráramfertőzések kimenetelére gyermekekben

2.4. A járványos formában jelentkező gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések azonosítása és jellemzése

- A vizsgálati időszakban járványt okozó patogének azonosítása
- Az epidémiás törzs terjedésének és forrásának felderítése az adott kohortban
- A járványos esetek klinikai sajátosságainak leírása

3. Módszerek

3.1. A betegek bevonása, a vizsgálatban részt vevő intézmények, és vizsgált paraméterek

Vizsgálatunkban két éves időszakban, 2009. december 1. és 2011. december 30. között prospektív módon gyűjtöttük a Gram-negatív véráramfertőzésben szenvedő gyermekek epidemiológiai, klinikai és mikrobiológiai adatait budapesti gyermekgyógyászati intézmények különböző osztályain. A vizsgálatban az alábbi intézmények vettek részt:

- Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Intenzív Osztály, Perinatalis Intenzív Centrum, Csecsemő Osztály, Újszülött-sebészeti Osztály, Mikrobiológiai Laboratórium)
- Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Hematológiai Osztály, Onkológiai Osztály, Neuroonkológiai Osztály, Sebészeti Osztály, Intenzív Osztály, Mikrobiológiai Laboratórium)
- Egyesített Szent István és Szent László Kórház (Gyermekehematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Csecsemő- és Gyermekintenzív Osztály, Gyermekgyógyászati Osztály, Mikrobiológiai Laboratórium)
- Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (Gyermekekardiológiai Intenzív Részleg, Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Részleg)
- Heim Pál Gyermekkórház Madarász utcai Telephelye (Intenzív Osztály)
- MRE Bethesda Gyermekkórház (Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály)
- Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Az azonosított véráramfertőzéseket a beteget ápoló osztály típusa alapján négy kategóriára osztottuk: 1./ intenzív terápiás osztályok; 2./ újszülött-intenzív osztály; 3./ hematológiai és onkológiai osztályok, ide értve az össejt-transzplantációs osztályt is; 4./ egyéb osztályok: csecsemőosztály, újszülött-sebészeti osztály, gyermeksebészeti osztály, gyermekinfektológiai osztály.

A vizsgálatba azokat a 0-18 éves betegeket vontuk be, akiknél véráramfertőzés klinikai tüneteit észlelték, hemokultúrát végeztek és abból Gram-negatív baktérium

tenyésztett. Tekintettel arra, hogy elsősorban azon véráramfertőzéseket kívántuk vizsgálni, melyek kórokozói gyakran állhatnak mind területen szerzett, mind nosocomialis fertőzések hátterében, kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akik véréből *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* spp. ill. *Neisseria* spp. tenyésztett. Szintén kizártuk azokat a gyermekeket, akiknél az első véráramfertőzéses epizódhoz képest négy héten belül az adott baktérium által okozott ismételt véráramfertőzés alakult ki, akiknél a szülők nem egyeztek bele az adatgyűjtésbe, illetve akiknél a klinikai helyzet erősen felvetette kontamináció lehetőségét, vagy egyéb mikroorganizmus (Gram-pozitív baktérium, gomba) is tenyésztett a hemokultúrából.

Az adatgyűjtés során az alábbi adatokat jegyeztük fel: kor, nem, három hónaposnál fiatalabb újszülötteknél a gesztációs idő, alapbetegségek és társbetegségek, malignitás (szolid tumor vagy rosszindulatú hematológiai kórkép), kemoterápiás kezelés, szolid szerv vagy összejt-transzplantáció, a pozitív hemokultúra és a kórházi felvétel között eltelt idő, kórházi kezelés a megelőző 60 napban, antibiotikum kezelés a megelőző 30 napban, a hemokultúra levételekor indított antibiotikum kezelés, változtatás az antibiotikum kezelésben a hemokultúra eredményének ismeretében, a véráramfertőzés fókusza, klinikai súlyosság (véráramfertőzés/szepszis, súlyos szepszis, septicus sokk), szervelégtelenségek; a hemokultúra levételét megelőzően indított gépi lélegeztetés, perifériás, centrális vénás, és artériás katéter viselése, hólyagkatéter viselése, sebészeti műtét és/vagy drén viselése, transfúzió, parenteralis táplálás. A laboratóriumi leletek közül rögzítettük a fehérvérsejt számot, a CRP értéket, a PCT értéket, ha e vizsgálatokat a hemokultúra levételének időpontjához képest +/- 6 órán belül elvégezték. A betegek 28 napos túlélését vizsgáltuk, a túlélőknél a beteg további sorsát is rögzítettük (további kórházi kezelés vagy hazabocsátás 28 nap után). A halálozás vizsgálatakor külön kategóriaként kezeltük a szepszis okozta haláleseteket. Ha a gyermek állapotromlását a klinikai jelek alapján a szepszis magyarázta, és az egyéb halálokok klinikailag kizárhatók voltak, akkor szepszis okozta halálesetként regisztráltuk a septicus epizódot.

3.2. Hemokultúra, bakteriológiai identifikálás

A hemokultúrákra szánt vérmintákat az Egészségügyi Minisztérium A *véráram infekciók mikrobiológiai diagnosztikája* szakmai protokolljában leírtaknak

megfelelően vették le az osztályokon dolgozó ápolók (108). A vérmintákat BacT/ALERT PF Pediatric FAN vagy BacT/ALERT FA FAN hemokultúrás palackokba fecskendezve BacT/ALERT 3D automatákban inkubálták (bioMérieux, Franciaország). A klinikai izolátumokat API 20E, VITEK 2 rendszerrel identifikálták (bioMérieux, Franciaország).

3.3. Antibiotikum érzékenységi vizsgálatok

Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatokra standard korongdiffúziós módszert (Mast Diagnostica, Németország) és E-tesztet használtak (bioMérieux, Franciaország). Az ESBL és AmpC termelés kimutatására korongdiffúziós (ESBL&AmpC Detection Disc Sets; Mast Diagnostica, Németország) és ESBL E-tesztet használtak (bioMérieux, Franciaország) a gyártók utasításai szerint.

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálat konfirmálását a Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében végezték a minimális gátló koncentrációk (minimal inhibitory concentration, MIC) meghatározásával, az alábbi antibiotikumokra: amoxicillin/klavulánsav, piperacillin/tazobactam, ceftazidim, ceftriaxon, cefepim, imipenem, meropenem, gentamicin, tobramycin, trimethoprim/sulfomethoxazol és ciprofloxacín. Referencia törzsként az *E. coli* ATCC 25922 és *K. pneumoniae* ATCC 700603 törzseket használták az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai esetében. Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok értékelésében az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ajánlásokat vettük figyelembe.

3.4. Molekuláris genetikai vizsgálatok

A *S. marcescens* törzsek molekuláris epidemiológiai jellemzésére pulzáltatott mezejü gélelektroforézist (Pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) alkalmaztunk. E vizsgálatokat az Országos Epidemiológiai Központ Fágtypizálási és molekuláris epidemiológiai osztályán végezték, Dr. Ivelina Damjanova vezetésével. A *S. marcescens* törzsek emésztését XbaI restrikciós endonukleázzal végezték, a vizsgálatok CHEF DR II (Bio-Rad, USA) típusú készülékkel történtek a CDC standardizált protokollja alapján. A gélek elemzését a Fingerprinting II Informatix Software (Bio-Rad) segítségével elemezték. A mintázatok összehasonlítására a Dice-

koefficiens (az azonos méretű fragmensek számát veszi figyelembe) és UPGMA (unweighted pair group method, számtani átlagokat képez) módszereket alkalmazták. A pulzotípusokat a makrorestrikciós mintázat 85%-os hasonlósága alapján azonosították, és betűvel, ill. számokkal jelölték. Az izolált törzseket akkor tekintettük klonálisan összetartozónak, ha azonos pulzotípusba tartoztak.

3.5. Statisztikai módszerek

A gyakorisági elemzésekben kvalitatív változók esetében abszolút számok és százalékok, a folytonos változók esetében medián és interkvartilis tartomány formájában adtuk meg az eredményeket. Az összehasonlító vizsgálatoknál egyváltozós elemzéskor a Pearson-féle Kí-négyzet próbát és a Fisher-féle egzakt próbát használtuk. A folytonos változók összehasonlítására Mann-Whitney U próbát és Kruskal-Wallis próbát alkalmaztunk. A multirezisztenciával és halálozással összefüggő tényezők elemzését lépcsőzetes logisztikus regressziós analízis segítségével végeztük. Az egyes csoportok túlélési görbéjét Wilcoxon próbával (Gehan teszttel) hasonlítottuk össze. Az eredményeket $p < 0,05$ érték esetén tartottuk szignifikánsnak. A statisztikai elemzést SPSS Statistics 22 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) statisztikai program használatával végeztük.

3.6. Etikai engedélyezés

A gyermekek klinikai adatainak feljegyzéséhez a szülőktől írásos beleegyezést kértünk. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 845-0/2010-1018EKU (39/PI/010.) számon engedélyezte.

4. Eredmények

4.1. Demográfiai adatok, társbetegségek

Vizsgálatunk során összesen 134 esetet vontunk be a vizsgálatba, mely fertőzések közül összesen 145 kórokozót azonosítottunk. A véráramfertőzések főként nosocomialis vagy HCA (egészségügyi ellátással kapcsolatos) infekciók voltak, az esetek 5,2 %-a volt területen szerzett fertőzés.

A gyermekek között több fiú volt (61,9 %), a medián életkor 0,5 év volt, a legfiatalabb beteg egy napos, a legidősebb 17,3 éves volt (IQR 0,6-6,17). Nagy volt az újszülöttek aránya a többi korcsoporthoz képest, a <3 hónapos csecsemők az esetek 44%-át adták, ritkább volt a Gram-negatív szepszis a 2-5 éves, ill. a >5 éves korcsoportban.

A legtöbb beteget intenzív osztályokon és gyermek hemato-onkológiai osztályokon vontuk be (33,6% és 27,6%), de nagy arányban regisztráltunk szeptikus betegeket az újszülött-intenzív osztályon is (23,1%). Lényegesen kisebb számban észleltünk Gram-negatív véráramfertőzést a gyermekinfektológiai osztályon, a csecsemő-osztályon, újszülött-sebészeti és egyéb osztályokon.

A legtöbb gyermek rendelkezett valamilyen társ-, ill. alapbetegséggel, az összes eset 92,5 %-ában kimutatható volt valamely veleszületett vagy szerzett kórfolyamat. Az összes gyermek 32,8%-ánál valamilyen malignus betegség állt háttérben (44 eset). A rosszindulatú betegséggel diagnosztizált betegek 27,3 %-a az alapbetegség relapszusa miatt állt kezelés alatt. Tizennyolc koraszülöttet regisztráltunk a szeptikus betegek között, ez az összes eset 13,4%-át jelentette.

4.2. Súlyosság, szervéltelenségek

A 134 eset közel felében (47 %-ban) szervérintettség nélküli szepszist észleltünk, az esetek kb. egy-egy negyedében alakult ki súlyos szepszis (26,1 %), ill. szeptikus sokk (26,9 %). A súlyos kórlefolyás a 2-5 éves korú gyermekek körében volt a legritkább, a legtöbb szeptikus sokkos beteg az újszülött, ill. 5 évnél idősebb populációból került ki. Szervéltelenség az esetek 54,1%-ánál alakult ki, a légzési és a keringési elégtelenség jelentkezett leggyakrabban. A <3 hónapos korosztályban magasabb volt a keringési és légzési elégtelenség előfordulása, mint az idősebb gyermekeknél, viszont utóbbi korcsoportban sokkal gyakoribb volt a vese- és májérintettség. A szervéltelenséggel kísért szeptikus esetek legnagyobb részében dokumentáltan két szerv érintettsége volt jellemző, a keringési és légzési elégtelenséget észlelték leggyakrabban, melyet az idegrendszer, a vese és a máj károsodása követett.

A szeptikus sokk kialakulásában a hólyagkatéter viselése, a transzfúzió, az összejt-transzplantáció és a polimikrobás fertőzés játszott egyértelmű szerepet az egyváltozós, valamint a gépi lélegeztetés (OR 2,68, CI 1,20-6,46; p=0,048) és a multirezisztens

kórokozóval történő fertőződés (OR 3,06, 1,34-7,01; $p < 0,01$) az egy- és többváltozós elemzés szerint

4.3. Az infekciók fókusza, előző beavatkozások

Az esetek kevesebb, mint felében sikerült meghatározni a véráramfertőzés fókuszát. A nosocomialis fertőzések esetében a leggyakoribb kimutatott fertőzés-forrás a centrális vénás kanül volt (15%).

A leggyakoribb véráramfertőzést megelőző invazív beavatkozás a centrális vénás kanül használata volt, melyet 83 betegnél (61,9%-nál) regisztráltunk. Gyakori volt a parenterális táplálás (34,3%), a transzfúzió (44%) és a gépi lélegeztetés (30,6%), a gyermekek 29,1%-a részesült kemoterápiás kezelésben a szepszist megelőzően. A véráramfertőzés kialakulásakor 38 gyermeknél (28%) észleltünk kemoterápia indukálta neutropeniát. Az elhúzódó (>10 napig tartó) neutropeniában szenvedő betegek előfordulása 9,7% volt. Az esetek több mint háromnegyedénél (85,8%-ánál) találtunk az anamnézisében kórházi tartózkodást a szepszist megelőző 60 napban.

4.4. Kórokozók, antibiotikum rezisztencia

A vizsgálat során 145 izolátumot gyűjtöttünk össze 124 monomikrobás és 10 polimikrobás véráraminfekcióból. Az összes patogén között az *E. coli* volt a leggyakoribb (33 törzs, 22,8%), melyet a *Klebsiella spp.* (20%) és a *P. aeruginosa* (16%) követték. Az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai összesen a fertőzések 68,3%-át okozták, a csoporton belül az előbb említett baktériumokon kívül gyakori volt még az *Enterobacter spp.* (12%), ill. a halmozottan előforduló *S. marcescens* fertőzések (12%). A nem fermentáló Gram-negatív csoportban a *Pseudomonas spp.*-n kívül a *S. maltophilia* (4%) és az *Acinetobacter spp.* (6%) infekciók fordultak elő jelentősebb számban. A *Pseudomonas spp.* között 2/26 esetben izoláltunk nem *P. aeruginosa* törzset: két esetben *P. putida* tenyésztett, 24 *P. aeruginosa* mellett.

Az újszülött-intenzív osztályon az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai (88%), ezek közül is elsősorban a *Klebsiella spp.* (39,4%), a *S. marcescens* (21,2%) és az *E. coli* (12,1%) domináltak. Az *E. coli* kiugróan gyakori volt a hemato-onkológiai betegek körében (47%), ahogy a *P. aeruginosa* infekciók is (24%). Utóbbi kórokozó a gyermekintenzív betegek között is nagy számban fordult elő. A ritkább nem-

fermentáló Gram-negatív patogének leginkább szintén az ITO és hemato-onkológiai osztályokon jelentek meg.

A legmagasabb rezisztencia-arányt az összes kórokozó tekintetében az amoxicillin, az amoxicillin/klavulánsav és a cefuroxim esetében észleltünk (76,3%, 59,8% és 43,3%). A harmadik generációs cefalosporin rezisztencia (a cefotaxim esetében) 19,3% volt. A kórokozók 11%-a meropenem-rezisztens, 15,9%-a ceftazidim-, és 21,1%-a piperacillin/tazobactam-rezisztens volt. Az *Enterobacteriaceae* csoport tagjai közül az *Enterobacter spp.* esetében észleltük a legmagasabb cefotaxim-, ceftazidim-, cefepim- és piperacillin/tazobactam-rezisztenciát (52,9%, 47,1%, 29,4% és 35,3%), de nem volt meropenem-rezisztens törzs e fajokban. Az *Enterobacteriaceae* esetében meropenem-rezisztenciát csak egy *Klebsiella spp.* törzs esetében mutattunk ki. A *Pseudomonas spp.* izolátumok mindegyike érzékeny volt amikacinra, és mind a ceftazidim, mind a cefepim viszonylag jó *in vitro* hatékonyságot mutatott (a törzsek 88,5%-a érzékeny volt e két antibiotikumra). A *P. aeruginosa* törzsek a meropenem-rezisztenciája 20,8%-os volt.

A három hónaposnál fiatalabb és az ennél idősebb gyermekek kórokozóinak rezisztenciáját összehasonlítva az idősebb korosztályban minden antibiotikum esetében nagyobb rezisztencia-arányt észleltünk. Megfigyelhető volt, hogy a szélesebb spektrumú béta-laktám antibiotikumok esetében a gyermekintenzív és gyermek hemato-onkológiai és összejt-transzplantációs osztályokon többszörösen gyakoribb a rezisztens törzsek előfordulása. A gyermekintenzív osztályok és a daganatos betegeket kezelő osztályok között nem mutatkozott nagyságrendi különbség antibiotikum-rezisztencia tekintetében a legtöbb vizsgált szer esetében, kivételt képez ez alól a trimethoprim/sulfomethoxazol és a ciprofloxacín. Utóbbi antibiotikumok egyaránt sokkal kevésbé hatékonyak az onkológiai ellátóhelyeken izolált kórokozókkal szemben, mint a gyermekintenzív osztályon.

Kiterjedt spektrumú β -laktamáz (ESBL) termelés az *Enterobacteriaceae* csoport specioseiben volt kimutatható, összesen kilenc törzs esetében, a csoportba tartozó fajok 9,1%-ában. Az ESBL termelés az alábbi patogéneket érintette: *Enterobacter spp.* (a törzsek 17,7 %-ában), *Klebsiella spp.* (a törzsek 10,3%-ában) és *E. coli* (a törzsek 9,1%-ában). Az AmpC rezisztencia előfordulása szintén az *Enterobacter spp.*-ben volt a leggyakoribb (11,8%), ezen kívül még az *E. coli*-ban fordult elő 3%-ban.

A leginkább hatékony antibiotikum kombináció az intenzív osztályos betegcsoportban a piperacillin/tazobactam+amikacin, a meropenem+amikacin és a ceftazidim+amikacin kombináció lett volna, a hemato-onkológiai betegeknél a ceftazidim+gentamicin és különösen ceftazidim+amikacin volt. A kombinációk hatékonyságát leginkább az aminoglikozid antibiotikum típusa, ill. az azzal szemben mutatott rezisztencia határozta meg. Az amikacin-rezisztencia kisebb gyakorisága miatt az ezzel való kombinációt hatékonyabbnak találtuk.

Összesen 45 törzs esetében észleltünk multirezisztenciát (31%), melyet leggyakrabban az *E. coli* (48%), a *Pseudomonas spp.*(31%), és *Enterobacter spp.* (47%) izolátumok mutattak. Ha az összes septicus epizódot nézzük, az esetek 33,5%-a volt multirezisztens (MDR)-infekció.

A multirezisztencia gyakrabban volt észlelhető fiúkban, mint lányokban (40% vs. 24%;), a fiú nem a többváltozós elemzésben is a multirezisztencia független rizikófaktora volt (OR 3,13, CI 1,19-8,23; $p=0,021$). A multirezisztencia főként az idősebb korosztályra volt jellemző, a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzésben szenvedő gyermekek medián életkora 4,33 év volt, szemben az érzékeny kórokozót akviráló gyermekek 0,24 éves medián életkorával ($p<0,001$). Az újszülöttek és csecsemők körében 13,8% és 16,7%, míg az öt évesnél idősebb gyermekek esetében 54,3 % volt az MDR-arány ($p<0,005$).

A hemato-onkológiai és intenzív osztályokon gyakrabban kellett számolni MDR-baktérium által okozott szepszissel, mint a PIC-ben (54,1% vs. 12,9%; OR 7,94, CI 2,31-27,3, $p<0,01$). Kimutatható volt, hogy a neutropeniás betegek gyakrabban fertőződtek multirezisztens kórokozóval (55%), az arány az elhúzódó neutropeniában szenvedőknél extrém magas volt (89%; $p<0,01$). A malignitás, kemoterápiás kezelés és az előzetes őssejt-transzplantáció szintén összefüggést mutatott a fokozott multirezisztenciával (50%, 51% és 67%; $p<0,05$). Az MDR-arány több mint kétszerese volt a polimikrobás, mint a monomikrobás szepsziseknél (70% vs. 30,6%; $p=0,02$). A többváltozós statisztikai elemzés is megerősítette, hogy a polimikrobás fertőzés a multirezisztencia prediktora, a kizárólag *Klebsiella spp.* által okozott fertőzésekhez képest a multirezisztencia esélyhányadosa 12,83 (CI 2,29-71,8). Az *E. coli* esetében lényegesen magasabb (51,7%) volt az MDR-arány, mint a *Klebsiella spp.* esetében (14,8%), az esélyhányados 5,89 volt (CI 1,62-21,4; $p<0,01$). A

súlyosabb klinikai állapotú betegnél gyakrabban fordult elő multirezisztens kórokozó, és a multirezisztencia a septicus sokk legerősebb prediktorának bizonyult (OR 3,06, CI 1,34-7,01; $p < 0,01$). Ezen betegek esetében 50% volt az MDR fertőzések aránya, szemben az enyhébb eseteknél (szepszis és súlyos szepszis csoport összevonva) talált 28%-kal. Ugyanígy magasabb volt a 4., ill. 5 szerv elégtelenségével társult esetekben az multirezisztens fertőzések előfordulása (63%; OR 5,72, CI 1,62-20,2; $p < 0,01$), az enyhébb esetekkel szemben.

A véráramfertőzést megelőző cefalosporin kezelést a MDR-kórokozóval történő infekció független rizikófaktorának találtuk (OR 3,55, CI 1,11-11,4, $p = 0,033$). Az empirikus antimikrobás kezelés szignifikánsan magasabb *in vitro* hatékonyságot mutatott a nem MDR törzsek, mint az MDR törzsek esetében. Ennek megfelelően a MDR csoportban gyakrabban volt szükséges az empirikus kezelés változtatása a mikrobiológiai leletek ismeretében

4.5. Kimenettel

A 134 septicus epizód során a véráramfertőzést követő 28 napban 24 gyermek halt meg, így a halálozási arány minden exitussal járó esetet figyelembe véve 17,9% volt, a szepszis okozta halálozási rátát 9,7%-nak találtuk (13 gyermek). A betegek kb. harmada (48 beteg, 35,8%) volt otthonába bocsátható, azonban 62 beteg (46,3%) további kezelést igényelt.

A legnagyobb halálozási rátát az intenzív osztályokon regisztráltuk (33,3%), mely még a hemato-onkológiai osztályon észlelt halálozásnak (13,5%) is több mint kétszerese volt. Lényegesen alacsonyabb mortalitást tapasztaltunk a PIC-ben és az egyéb osztályokon. A gyermekintenzív osztályon a halálozás esélyhányadosa a PIC-hez képest 4,67 ($p = 0,025$), a hemato-onkológiai osztályokhoz képest 3,20 ($p = 0,04$), az egyéb osztályokhoz képest 10,00 ($p = 0,03$) volt.

A három hónaposnál fiatalabbak között a halálozási ráta lényegesen alacsonyabb (8,5%) volt, mint az idősebeknél, ahol minden további korosztály halálozási aránya meghaladta a 20%-ot. A többváltozós regressziós elemzés során az idősebb életkor szignifikáns rizikófaktor volt a halálozásnak (OR 1,1; 95%-os CI 1,00-1,24; $p = 0,04$).

A legnagyobb arányban a tartós neutropeniában szenvedő gyermekek és recidív

rosszindulatú betegséggel kezelt gyermekeket veszítettük el, e két csoportban a halálozás 46,2% és 33,3% volt.

A septicus sokk kialakulása a halálozás legerősebb független prediktorának bizonyult (OR 13,03; CI 13,0-40,1; $p < 0,001$). A szervelégtelenséggel nem szövődött esetek közül egy sem végződött halállal, míg a legalább egy szerv elégtelenségét elszenvedő gyermekek halálozása 32,9% volt. Az egy, ill. két szervelégtelenséggel bíró esetekben a mortalitás 10%, ill. 17% volt, míg azoknál, akiknél három vagy több szerv elégtelenségét észleltük, a halálozás 60% fölé emelkedett.

A véráramfertőzés kialakulása előtt történt beavatkozások közül a transzfúzió, a parenterális táplálás, a hólyagkatéter viselése, valamint a korábbi összejt-transzplantáció volt összefüggésbe hozható a halálozással. A többváltozós elemzés során egyedül a parenterális táplálás volt statisztikailag azonosítható független tényező (OR 7,91, CI 2,41-26,00, $p < 0,001$).

A monomikróbás véráramfertőzések között a gyakori kórokozók esetében a legmagasabb halálozást a *Pseudomonas spp.*, a *S. marcescens* és az *Enterobacter spp.* fertőzéseknél észleltünk (27,3%, 25% és 15,4%). A szepszis okozta halálozás a *S. marcescens* esetében volt a legmagasabb (18,5%), e fertőzések főként egy újszülöttek és csecsemők körében zajló járványhoz kapcsolódtak. A polimikróbás fertőzések szignifikánsan magasabb halálozással bírtak, mint a csak egy kórokozó által okozott szepszisek (16,1% vs. 40%; OR 3,47, CI 0,90-13,4, $p = 0,07$).

Bár a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések lényegesen magasabb halálozással jártak, mint a nem-MDR infekciók, a különbség (24,4% vs. 14,6%) nem volt szignifikáns ($p = 0,16$).

4.6. *Serratia marcescens* okozta járvány

2010. májustól júniusig, ill. 2011. augusztustól szeptemberig két periódusban zajló *S. marcescens* okozta járványt észleltünk a SE I. sz. Gyermekklinikáján. A klinika osztályai közül a PIC, az Intenzív Osztály, a Csecsemő Osztály és az Újszülöttsebészeti Osztály volt érintett. A járvány elemzésekor minden beteg adatát áttekintettük, akinek a járványban szereplő *S. marcescens* törzs által okozott nosocomialis véráramfertőzése zajlott a vizsgált periódusban. Ezen betegeket tekintettük a járványos eseteknek. A járványt okozó törzset a molekuláris

epidemiológiai vizsgálatkor meghatározott pulzotípus (PFGE típusa) alapján azonosítottuk, összesen 4 pulzotípust detektálunk, az epidémiát az SM009 pulzotípus okozta. Tizenkét járványos *S. marcescens* véráramfertőzést észleltünk a két járványperiódus során, emellett két további véráramfertőzés jelentkezett a két periódus között, melyet nem az epidémiás pulzotípus okozott. Tizenhárom kolonizáló törzset detektáltunk, ill. molekuláris epidemiológiai összehasonlítás céljából két olyan törzset is megvizsgáltunk, melyeket a járványos időszak előtt izoláltak, ezek az epidémiás pulzotípusba tartoztak.

Az első járványperiódus során 2010. május elejétől másfél hónapig összesen kilenc klinikai fertőzést és hat esetben hordozást regisztráltunk a klinika PIC osztályán. A két járványos időszak között, tehát 2010. június és 2011. augusztus között két gyermeknél zajlott *S. marcescens* által okozott sporadikus véráramfertőzés az Újszülött-sebészeti Osztályon, és két esetben az SM009 törzs hordozását észleltük. 2010 novemberében egy környezeti mintából, azaz egy Csecsemő Osztályon lévő csaptelepről származó mintából volt izolálható az epidémiát okozó *S. marcescens* törzs. Az SM009 egy hordozó csecsemőnél két esetben is kimutatható volt, a járvány 41. és 164. napján, ő tehát tartósan hordozta a törzset.

A második járványperiódus 2011 augusztusában (több mint egy évvel az első periódus után) jelentkezett, az időszak 487. napján. Ennek során három véráramfertőző eset és két kolonizáció fordult elő a PIC-ben és az ITO-n. Az első újszülött, akinél ebben a periódusban az SM009 törzs által okozott szepszist észleltek, egy másik kórház újszülött osztályáról került át a klinika koraszülött intenzív osztályára, és hemokultúrájából az első 24 órán belül volt kimutatható a patogén. A második járványos időszak lezajlása után 2011. novemberben és decemberben négy gyermeknél mutattunk ki *S. marcescens* kolonizációt (ezek közül kettő tartozott az epidémiát okozó pulzotípusba), de több véráramfertőzés nem jelentkezett vizsgált időszak végéig.

A járvány két periódusa alatt jelentkező véráramfertőzéseket minden esetben a SM009 pulzotípus törzsei okozták. A két járványos időszak között észlelt szepsziseket okozó *S. marcescens* törzsek két egyéb PFGE-típusba tartoztak, ugyanakkor a kolonizáló törzsek között ebben az időszakban is előfordult a SM009 pulzotípus, és az ebben az időszakban a csaptelepről izolált törzs is SM009-nek bizonyult. Összefoglalóan tehát a

járványt okozó SM009 pulzotípus a járvány előtt, a járvány-periódusok között, és a járvány után is kimutatható volt.

A járvány felszámolására neonatológusokból, infektológusból, mikrobiológusból, epidemiológusból és infekció-kontroll nővérből álló team állt fel. Minden dolgozó számára kötelező kézhigiénés képzés indult, az osztályokat intenzívebben fertőtlenítették, fokozták a baktérium terjedését gátló eszközök alkalmazását (kesztyű, köpeny, maszk használat). Az intézkedések betartását szisztematikusan ellenőrizték. Az érintett betegeket és hordozókat külön részlegen izolálták, külön nővérek ápolták őket, külön takarító személyzet dolgozott a környezetükben.

A rutin surveillance minták mellett a járvány idején számos egyéb leoltás történt az alábbi mintákból: anyatej, tápszer, injekciók (gyógyszerek), infúziók, parenterális táplálás elemei, fertőtlenítő szerek, mosdók, mosogatók, lélegeztetőgépek, légzőkörök, oxigén vezetékek, csövek, csaptelepek, inkubátorok. A dolgozók kezéről szintén rendszeres leoltások történtek. A járvány forrásának felkutatása céljából összesen 326 minta tenyésztését végezték el, melyek közül egy mintából növekedett a járványt okozó *S. marcescens* törzs. Utóbbi minta a két járvány-periódus közötti időszakból (2010. novemberből, a járvány 201. napja), egy Csecsemő Osztályon található csaptelepből származott. Bár a járványos időszakok során a forrást nem sikerült felderíteni, feltételezhető, hogy a törzset hordozó gyermekek is szolgálhattak rezervoárként, ill. forrásként az elhúzódó és több shutban zajló járvány során.

Klinikai adatokat a 12 járványhoz kapcsolódó véráramfertőzésről és a járványos időszakok között észlelt két sporadikus véráramfertőzés-esetről gyűjtöttünk. Az újszülöttek és csecsemők medián életkora a fertőzések jelentkezésekor 37 nap volt (5-165 nap). Az újszülöttek gesztációs idejének mediánja 33,5 hét volt (24-37 hét), a születési súly mediánja 2070 gramm volt (600-3450 g), tehát zömében kissúlyú koraszülöttek voltak érintettek a fertőzésekben. Öt igen-igen kis súlyú (ELBW) koraszülött volt a betegek között, ők a fertőzöttek 36%-át tették ki. A 14 esetből háromnál (21%) fordult elő a szepszis részeként központi idegrendszeri fertőzés is, két esetben a kórokozó a liquorból is tenyészthető volt (a pozitív hemokultúrák mellett). Fontos adat, hogy a neuroinfekciót elszenvedő betegek közül csak egy volt ELBW-koraszülött. A 28-napos halálozás 29% volt (4/14 eset), az ELBW-koraszülöttek közül négyből három túlélte a *S. marcescens* véráramfertőzést. A meghalt négy beteg közül

három esetben igen súlyos társbetegségek voltak jelen: intraventricularis vérzés, jejunalis atresia, tracheo-oesophagealis fistula.

5. Következtetések és új eredmények

5.1. Vizsgálatunk tudomásunk szerint az egyetlen olyan, az elmúlt évtizedekben végzett hazai kutatás, amely széles körben, multicentrikus formában egyszerre vizsgálta a gyermekkori Gram-negatív véráramfertőzések klinikai és mikrobiológiai jellegzetességeit.

5.2. A megadott Gram-negatív kórokozó spektrum alapján vizsgálatunkba döntő többségben nosocomialis véráramfertőzést elszenvedő gyermekeket vontunk be. Az infekciók legnagyobb részben alapbetegséggel rendelkező gyermekeket érintettek, közöttük a három legnagyobb csoportot a hemato-onkológiai és az intenzív osztályon kezelt betegek, valamint a Perinatalis Intenzív Centrumban ápolat újszülöttek jelentették.

5.3. A korábbi közlésekhez hasonló kórokozó megoszlással találkoztunk, a leggyakoribb patogének az Enterobacteriaceae csoport tagjai (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*) és a *Pseudomonas aeruginosa* voltak. Ezek közül a legnagyobb halálozással a *P. aeruginosa*, *S. marcescens* és *Enterobacter spp.* fertőzések jártak.

5.4. Jelentős arányban találtunk antibiotikum-rezisztens törzseket, multirezisztens kórokozó a szeptikus epizódok 33,6% -ában volt jelen. Viszonylag jó hatékonyságot mutatott a cefotaxim, a meropenem, és a piperacillin/tazobactam. Az aminoglikozidokra, főként az amikacinra minden betegcsoport izolátumai kiváló érzékenységet mutattak. A hemato-onkológiai osztályokról származó törzsekben a meropenem és a ceftazidim hatékonyabb volt, mint a piperacillin/tazobactam. A multirezisztencia összefüggést mutatott a korrall (az idősebbeknél gyakrabban fordult elő), és az ápoló osztály típusával (az intenzív osztályon és a hemato-onkológián

gyakoribb volt, mint a PIC-ben). Össejt-transzplantáción átesett betegekben, neutropeniás (különösen elhúzódóan neutropeniás) betegekben többször talákoztunk multirezisztens kórokozóval, és ez így volt a polimikrobás fertőzések esetében is, a monomikrobás infekciókkal összehasonlítva. A gyakori patogének között leginkább az *E. coli*, a *P. aeruginosa* és az *Enterobacter* speciesek között kellett multirezisztenciával számolnunk. A korábbi cefalosporin kezelés független rizikófaktorak bizonyult a multirezisztencia kialakulásában, és a sokszervi elégtelenségben szignifikánsan gyakrabban kellett számítani a multirezisztenciára. Következésképp az említett betegcsoportokban, különösen a súlyos, többszervi elégtelenségben szenvedő betegeknél - a kiterjedt antibiotikum rezisztenciára számítva - célszerű az empirikus kezelésben az igen széles spektrumú antimikrobás kezelés (meropenem), valamint az empirikus antibiotikum kombináció adása (pl. széles spektrumú, antipseudomonas hatású β -laktám és aminoglikozid).

5.5. Vizsgálatunkban a halálozás nem mutatott érdemi különbséget a korábbi közlések eredményeihez képest. Fontos megállapítás, hogy a szepszissel közvetlenül összefüggésbe hozható halálozás lényegesen alacsonyabb volt, mint az össz-halálozás a septicus betegekben. Ennek hátterében a súlyos alapbetegségek állhatnak, ezek progressziója okozhatta a nem-septicus okból bekövetkező haláleseteket. A malignus betegséget kezelő hemato-onkológiai és különösen a gyermekintenzív osztályok halálozási rátája szignifikánsan magasabb volt, mint a PIC-ben kezelt betegeké. Megállapítottuk, hogy a halálozás rizikótényezői között az intenzív osztályos ápolás mellett a transzfúzió, az össejt-transzplantáció, a hólyagkatéter viselése és független rizikófaktoroként a parenteralis táplálás és a septicus sokk kialakulása volt. A multirezisztencia ugyan nem befolyásolta szignifikánsan a kimenetelt, de megfigyelhető volt az MDR kórokozóval fertőzött gyermekek nagyobb halálozásának tendenciája.

5.6. Megállapítottuk, hogy a Gram-negatív szepszis kialakulását követő 28 napot túlélő gyermekek csak kisebb hányada tudja egészségesen elhagyni a kórházat, nagyobb részüket további kórházi kezelést igényel. Ezt a prognózis megítélésekor mindenképpen figyelembe kell vennünk. Emellett fontos lenne a Gram-negatív

szepszis hosszabb távú, életkilátásokra és életminőségre gyakorolt hatásának tanulmányozása hosszabb kikutatású, kontrollált vizsgálatokkal.

5.7. A vizsgálatunk időszakában zajló járvány alapján kimondhatjuk, hogy egy járvány okozására képes, virulens *Serratia marcescens* törzs, hónapokon keresztül is perzisztálhat egy intézmény betegeiben tünetmentes hordozás formájában, anélkül, hogy mindvégig járványosan halmozódó invazív infekciókat okozna. A járványok forrásaként a környezeti tényezők (pl. gyógyszerek, berendezések, csapok, dolgozók) mellett fel kell, hogy merüljön a hordozó betegek rezervoár szerepe, mely újabb járványok kiindulópontjaként szolgálhat. A járványt okozni képes, virulens törzsek intézményeken belüli és intézmények közötti cirkulálása bármikor veszélyt jelenthet egy esetleges epidémia kialakulására. A rendszeres szűrő jellegű tenyésztések és a molekuláris epidemiológiai módszerek korai, szélesebb körű, de mégis célzott használata elsődleges szerepet visz a járványok kontrolljában és megelőzésében.

5.8. Vizsgálatunk során megfigyeltük, hogy a járvány során észlelt neonatális *S. marcescens* véráramfertőzések igen nagy arányban jártak neuroinfekció (meningitis, agytályog) kialakulásával, melyre korábbi irodalmi közlések is utalnak. Ezek alapján az újszülöttkori *S. marcescens* fertőzések esetében korai, vér-agy gáton jól átjutó, a liquorba jól penetráló antibiotikummal történő kezelés szükséges, melynek kiválasztásánál fontos szem előtt tartani a *S. marcescens* természetes és gyakori indukálható rezisztenciáit. A központi idegrendszeri fertőzés és szövödmények (pl. agytályog) felismerésére lumbálpunkció, és a legkisebb gyanú esetén is korai képalkotó vizsgálat (MRI) javasolt.

6. Saját publikációk

Az értekezés témájában megjelent közlemények

Ivány B, Kenesei E, Tóth-Heyn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, Ujhelyi E, Mikos B, Sági E, Varga-Heier K, Guóth G, Szabó D. (2016) Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection*, 44:309-21. **(IF 2,618)**

Ivány B, Szabó D, Damjanova I, Pataki M, Szabó M, Kenesei E. (2014) Recurrent outbreaks of *Serratia marcescens* among neonates and infants at a pediatric department: an outbreak analysis. *Infection*, 42:891-898. **(IF 2,618)**

Ivány B, Béres BJ, Szabó D. (2011) Recent advances in sepsis research: novel biomarkers and therapeutic targets. *Curr Med Chem*, 18:3211-3225.

Az értekezés témájától független közlemények

Liptai Z, **Ivány B**, Barsi P, Várallyay G, Rudas G, Fogarasi A. (2013) Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. *Ideggyógy Sz*, 66:67-71. **(IF 0,343)**

Ivány B. (2012) Meningococcus fertőzések klinikuma és epidemiológiája napjainkban: hazai aktualitások és európai helyzetkép. *Háziorvos továbbképző szemle*, 17:88-90.

Ivány B. (2010) Pneumococcal conjugate vaccines in the prevention of childhood pneumonia. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 57:1-13. **(IF 0,625)**

Pásztor M, **Ivány B**. (2009) Megelőzhetőek-e a Magyarországon akvirált *Pneumococcus*-fertőzések? *Gyermekegyógyászati továbbképző szemle*, 14:40-42.

Ivány B, Pásztor M. (2009) Középfül váladékból izolált *Streptococcus pneumoniae* törzsek szerotípus megoszlása és antibiotikum érzékenysége 2 éves kor alatti gyermekeknél [Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from middle ear fluids of children aged 0-24 months with acute otitis media]. Orv Hetil, 150:935-941.

Ivány B, Liptai Z, Ujhelyi E, Balázs G. (2008) Pneumococcus-meningitis gyermekkorban - kilenc és fél év tapasztalata a Szent László kórházban [Pneumococcal meningitis in children--9 1/2-year-experience at Szent Laszlo Hospital, Budapest, Hungary]. Ideggyógy Sz, 61:385-390.